

产丁酸菌调节肠道微生态及中药的干预作用研究进展

许真源¹, 李小雅¹, 许雅青¹, 乔波¹, 陈静^{1,2}, 袁嘉丽^{2*}

(1. 云南中医药大学基础医学院, 昆明 650500;

2. 云南省中医药学分子生物学重点实验室, 昆明 650500)

[摘要] 产丁酸菌是以丁酸为主要代谢产物的一类肠道细菌,其中绝大多数为厚壁菌门,产丁酸菌能够利用膳食中不易消化的碳水化合物合成丁酸,进而通过给肠上皮细胞供能、影响肠黏膜屏障、调整肠道菌群结构、调节宿主免疫等生物功能调节肠道微生态,维持肠道内环境,从而达到改善肥胖、高血压等多种疾病的作用。因此,对产丁酸菌及丁酸的靶向调控成为防治多种人体疾病的潜在重要方法。中药经口服后进入体内首先和胃肠道接触,其与寄生于肠道黏膜上的微生物之间的相互作用是无可避免的重要环节。中药能够调节肠道菌群已得到证实,且中药由于组分复杂、成分众多可以以多层次、多途径、多靶点的方式发挥干预作用。其对产丁酸菌的作用主要体现在中药进入肠道后可起到“益生元”作用,富集有益的产丁酸菌,且中药多糖可作为发酵底物促进丁酸的合成,进而实现对产丁酸菌及丁酸的有效调节。基于此,本文探索了产丁酸菌及丁酸与肠道微生态之间的联系,并综述近几年中药干预产丁酸菌调节肠道微生态的相关研究,以期为中医药防治疾病及药物研发提供新的研究思路。

[关键词] 产丁酸菌; 丁酸; 肠道微生态; 中药

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)06-0226-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200307

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191018.1301.003.html>

[网络出版时间] 2019-10-18 17:16

Research Progress of Butyrate-producing Bacteria in Regulating Intestinal Microecology and Interventional Effect of Chinese Herbal Medicine

XU Zhen-yuan¹, LI Xiao-ya¹, XU Ya-qing¹, QIAO Bo¹, CHEN Jing^{1,2}, YUAN Jia-li^{2*}

(1. College of Basic Medical Sciences, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

2. Yunnan Key Laboratory of Molecular Biology of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

[Abstract] Butyrate-producing bacteria are specific intestinal bacteria with butyrate as the main metabolite, and most of them are *Firmicutes*. Butyrate-producing bacteria can synthesize butyrate with non-digestible carbohydrates in the diet, and then regulate intestinal microecology and microenvironment, thereby supplying energy to intestinal epithelial cells, affecting intestinal mucosal barrier, adjusting intestinal flora structure and regulating host immunity, so as to alleviate obesity, hypertension and other diseases. Therefore, the targeted regulation of butyrate-producing bacteria and butyrate has become a potential vital method for the prevention and treatment of many diseases. After oral administration, Chinese herbal medicine (CHM) enters the body, and first contacts gastrointestinal tract, so the interaction between CHM and microbiota existing in the intestine is an inevitable important process. It has been confirmed that CHM could regulate intestinal flora; and due to its complex composition and numerous components, CHM can exert interventional effects at multiple levels, in

[收稿日期] 20190707(006)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81860778,81760819)

[第一作者] 许真源,在读硕士,从事中医药抗感染免疫与微生态调节干预机制研究,Tel:0871-65919932,E-mail: zhenyuanzyx@163.com

[通信作者] *袁嘉丽,博士,教授,从事中医药抗感染免疫与微生态调节干预机制研究,Tel:0871-65919932,E-mail: yjl6688767@sina.com

multiple pathways and on multiple targets. Its effect on the butyrate-producing bacteria is as follows. In the intestinal tract, CHM can play a "prebiotic" role, and enrich the beneficial butyrate-producing bacteria, and polysaccharides in CHM can be used as a fermentation substrate to promote the synthesis of butyrate, so as to achieve the effective regulation of butyrate-producing bacteria and butyrate. Based on that, this paper explored the relationship among butyrate-producing bacteria, butyrate and intestinal microecology, and reviewed relevant researches about the intervention of CHM on butyrate-producing bacteria to regulate intestinal microecology in recent years, in order to provide new research ideas for the application of CHM to prevent and treat diseases, as well as drug development.

[Key words] butyrate-producing bacteria; butyrate; intestinal microecology; Chinese herbal medicine

肠道微生态由宿主肠道微生物群及其生存的肠道环境构成,肠道微生物群中绝大多数为细菌,即肠道菌群,其主要的功能为参与代谢和调节免疫等^[1-2]。肠道细菌可酵解膳食中不易消化的碳水化合物生成短链脂肪酸(SCFAs),其中以乙酸,丙酸和丁酸为主,具有为宿主提供能量、调节肠道内环境和影响信号转导等作用^[3]。近年来研究发现,丁酸对维护肠道微生态的稳定具有重要作用,是最受关注的一类短链脂肪酸^[4]。作为产丁酸菌的主要代谢产物,也是产丁酸菌发挥生物学效应的重要介质。因此,产丁酸菌及丁酸的靶向研究随之成为肠道菌群相关研究中的热点。传统中药绝大多数是以口服的方式进入人体内,首先与胃肠道接触,中药中的多糖成分有助于肠道细菌的生长和增殖,尤其是产丁酸菌。因此,本文参考了近年来国内外对产丁酸菌与中药关系的研究,概述了产丁酸菌和丁酸对肠道微生态的调节作用及中药对产丁酸菌的影响。

1 产丁酸菌及主要代谢产物

产丁酸菌不是某一确定的种属,是一类能够发酵碳水化合物,主要分布于结肠和盲肠的细菌统称^[5],其主要代谢产物为丁酸,在其合成过程中,乳酸和乙酸均可作为丁酸合成的底物^[6]。产丁酸菌绝大多数为厚壁菌门(Firmicutes)。而在属水平上,瘤胃球菌属(*Ruminococcus*),梭菌属(*Clostridium*),优杆菌属(*Eubacterium*),以及粪球菌属(*Coprococcus*)是较为常见的产丁酸菌属^[7],其他还包括粪杆菌属(*Faecalibacterium*)以及丁酸弧菌属(*Butyrivibrio*)等。其中,在*Ruminococcus*属中以普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)为代表^[8],在*Clostridium*属中酪酸梭状芽胞杆菌(*Clostridium butyricum*)较为常见,*Clostridium butyricum*可通过调节肠道菌群防治疾病的发生^[9-10]。而在*Eubacterium*属中,霍氏真杆菌(*E. hallii*)及直肠真杆菌(*E. rectale*)是人类粪便微生物群中最丰富的物种

之一^[11]。

厌氧菌在肠道细菌中占绝对优势、占比达99%^[12],而产丁酸菌又以厌氧的厚壁菌门为主,故产丁酸菌在摄取未消化的碳水化合物后,主要以糖酵解途径进行代谢,在酶的催化反应下降解成丙酮酸,再被还原成乳酸,乳酸进一步合成丁酸^[11]。同时细菌利用乳酸合成丁酸可以避免乳酸的进一步积累。丁酸是肠道细菌利用机体未消化的碳水化合物经分解代谢生成的,能够为宿主肠道上皮细胞提供能量,尤其是在结肠、盲肠段^[13]。另外,丁酸能改善菌群的结构,提高肠道免疫及维持肠道稳态^[14-15]。结肠细胞主要通过细胞上的溶质转运蛋白5A8(SLC5A8)和单羧酸转运蛋白-1(MCT-1)依赖的转运途径吸收丁酸,丁酸被吸收后能够作为组蛋白脱乙酰酶抑制剂或G蛋白偶联受体(GPCRs)信号分子发挥生理功能^[16]。

2 产丁酸菌及丁酸对肠道微生态的调节作用

2.1 为肠上皮细胞提供能量 人类基因组中编码的可消化酶非常有限,因而膳食中的糖类被肠上皮细胞直接吸收消化的碳水化合物亦十分有限,大部分未被吸收的糖类化合物则进入结肠作为肠道菌发酵的原料^[17]。发酵后产生的短链脂肪酸少部分供给机体能量,更多的是为菌群和肠上皮细胞提供能量。肠上皮最主要的能量来源是乙酸和丁酸,其中丁酸更是人类结肠和盲肠上皮细胞重要的能量来源^[18]。研究表明,肠上皮细胞对营养的吸收,屏障功能维持和免疫调节因子的产生至关重要^[19],能量的稳定供给是肠上皮细胞发挥上述功能的重要保障。

2.2 影响肠黏膜屏障 肠黏膜屏障是指肠黏膜能够防止肠内有害物质进入血液循环的功能和结构,主要包括机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障^[20]。肠黏膜屏障结构和功能的完整能防止致病微生物的侵袭、肠内致病菌和毒素的易位,以维护

肠道的稳态和人体的健康。目前普遍认为肠道微生物是生物屏障的重要组成部分,能够抑制致病微生物的定植和增殖^[21],可见肠道微生物在肠黏膜屏障中的重要性。短链脂肪酸是肠道微生物的主要代谢产物,是肠道微生物发挥生物学效应的重要介质。有研究表明,丁酸作为肠上皮细胞的主要能量来源,可通过影响肠上皮细胞的增殖、分化和凋亡,促进抗菌肽的分泌,减轻肠黏膜结构损伤等过程改善肠道黏膜屏障的完整性^[22]。

一方面,产丁酸菌及丁酸能够影响肠上皮细胞的增殖、分化和凋亡,增强肠黏膜屏障功能,降低肠上皮的通透性。丁酸影响覆盖于结肠上皮黏液中的黏蛋白(MUC)和三叶因子来提高改善上皮机械屏障功能并促进紧密连接功能^[23-24]。研究发现,黏膜表面的紧密连接蛋白可能与肠上皮的丁酸有关,丁酸梭菌对保护黏膜屏障具有积极作用。另有实验表明,丁酸能够通过刺激人类结肠细胞系(LS174T)产生 MUC2,而 MUC2 基因表达增加又进一步增加 MUC2 合成,加强其对黏膜层的保护机制^[25]。丁酸能上调结肠细胞和 Caco-2 细胞中紧密连接家族的闭合蛋白-3(Claudin-3),带状闭合蛋白-1(ZO-1)和咬合蛋白(Occludin)的表达水平,其中,丁酸可通过作用于蛋白激酶 B(Akt)信号通路,以 G 偶联蛋白受体 109A(GPR109A)依赖性途径促进 Claudin-3 的表达^[26]。此外,丁酸还能通过白细胞介素-10RA(IL-10RA)依赖性机制抑制 Claudin-2 的表达进而增强肠上皮的屏障功能^[27]。

另一方面,产丁酸菌及丁酸能减少炎症因子的产生和减轻炎症带来的损伤。实验发现,丁酸可减轻实验性肠炎对黏膜的损伤^[28]。丁酸还能通过抑制 Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体和自噬来促进肠黏膜屏障的形成,防止脂多糖(LPS)对屏障的破坏^[29]。丁酸也可通过激活肠上皮细胞的缺氧诱导因子-1(HIF-1)减轻肠道炎症反应,使其免受艰难梭菌毒素的侵害^[30]。

2.3 调整肠道菌群结构 产丁酸菌与肠内定植的益生菌具有协同作用,共同抑制有害菌生长、改善肠道功能,对于多数疾病的防治具有积极作用^[14]。YE 等^[31]在研究非酒精性脂肪性肝炎小鼠的实验中,给予丁酸盐后,小鼠肠道菌群中如 Akk 菌、粪球菌属等丰度增加;嗜胆菌属及理研菌科丰度减少,小鼠菌群的失调现象得以缓解。BYNDLOSS 等^[32]研究表明,丁酸盐能够激活结肠细胞内的过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ),抑制一氧化氮合

酶 2(NOS2)的表达,减少硝酸盐水平,还通过促进结肠细胞的 β -氧化来消耗氧,进而避免病原菌的生长和增殖。

丁酸梭菌作为产生丁酸的主要菌群之一获得了广泛的研究。在腹泻发生过程中,丁酸梭菌能够增加益生菌、抑制有害菌数量,调整肠道微生态平衡^[33]。HOSSAIN 等^[34]利用复合益生菌制剂喂养肉鸡,发现经益生菌喂养的肉鸡,其肠道内双歧杆菌及乳酸菌数量增多,大肠杆菌及产气荚膜梭菌的数量减少。丁酸梭菌对营养物质的竞争也抑制了有害菌在肠道内的黏附和定植,从而维护肠道菌群的平衡^[35]。降低肠道内的 pH 值,可能也是丁酸促进益生菌的生长增殖并抑制特定病原菌定植的重要机制之一^[36]。有研究表明丁酸对肠道菌群结构的调节也有不利的一面,如丁酸可通过诱导 Stx 受体球形三酰神经酰胺的表达进而促进致病性大肠杆菌的附着和定植^[37]。

2.4 调节宿主免疫 肠道微生物群及其代谢产物对宿主的免疫调节至关重要。丁酸是肠道菌群的重要代谢产物之一,研究发现其还能作为重要的免疫调节分子,调节免疫细胞的产生、转移以及功能^[38]。在治疗炎症性肠病时发现,丁酸可抑制巨噬细胞、树突状细胞中性粒细胞和 T 细胞的活性,减轻肠道组织炎症,说明丁酸介导炎症前效应因子下调的途径,并提示微生物群失调和肠内丁酸浓度降低可能与炎症性肠病发病机制有关^[39-42]。在淋巴 B 细胞中,丁酸等短链脂肪酸可促进乙酰辅酶 A 的表达,提高机体氧化磷酸化和糖酵解水平,增加脂肪酸合成,并为抗体的产生提供能量和组件^[43]。丁酸梭菌是一种重要的产丁酸菌,可参与调节机体免疫。在仔猪的饲料中添加丁酸梭菌后,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-18(IL-18)的表达上升,Toll 样受体 2 和 Toll 样受体 4 的信号通路被激活,从而提高了机体的免疫力^[44]。研究发现,丁酸还可以激活 G 蛋白偶联受体(GPR)影响炎症因子如 IL-1,IL-6 的活化、抑制其他炎症因子的表达、促进肠道抗菌肽的分泌和 T 细胞的凋亡^[45-46]。

丁酸在结肠中的两种生物活性(抑制结肠上皮干细胞和炎症的增殖)与组蛋白脱乙酰酶活性的抑制相关^[47]。而且在 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞增殖分化中,丁酸作为一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂加强了肠道黏膜免疫应答^[41, 43],可能与丁酸在抑制组蛋白脱乙酰酶 3 后驱动巨噬细胞的分化和功能、增加抗菌肽表达、增强抑菌能力等有关^[48]。由此可

见,组蛋白去乙酰化酶在介导丁酸增加抗菌肽表达,增强肠道免疫中起关键作用。

3 产丁酸菌及丁酸参与人体部分疾病的发生发展

如果产丁酸菌在肠道内的比例异常下降,可能诱导或参与多种疾病的发生发展。如丁酸可在体外及体内诱导调节性 T 细胞的分化,并缓解小鼠的结肠炎^[49];在中风高风险患者的肠道中发现条件致病菌高度富集,而粪便中产丁酸盐细菌的丰度和丁酸盐的浓度降低^[50]。在自发性高血压大鼠模型中,盲肠内容物中丁酸盐水平升高,但血清中的丁酸盐水平降低,这可能是由于结肠中丁酸盐转运蛋白 Slc5a8 的表达降低,结肠吸收减少所致^[51]。胃癌患者的肠道菌群物种丰度增加,产丁酸菌和其他共生细菌富集减少,特别是乳酸杆菌,埃希氏菌和克雷伯氏菌的富集^[52]。此外,特异性组蛋白去乙酰化酶可调节肠上皮细胞中的组蛋白乙酰,在抑制小鼠肠上皮细胞组蛋白去乙酰化酶后,小鼠能量消耗增加,葡萄糖耐量的改善以及体质量减轻,丁酸作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂,可以发挥预防或减少与肥胖相关的疾病的作用^[53]。另外,丁酸钠可通过 PPAR α 介导的 β 氧化激活及炎症抑制缓解高脂饮食诱导的大鼠非酒精性脂肪肝,显著降低肝脏中的甘油三酯含量^[54]。

然而,并非所有的研究都报道产丁酸菌及丁酸在疾病的防治中发挥积极正向作用,产丁酸菌丰度或丁酸含量的增加甚至可能导致一些疾病的发生或加快疾病的进展。有研究发现,结肠炎的恶化与产丁酸菌的富集和盲肠丁酸水平的升高有关,用甲硝唑或 hops β -acids 抑制丁酸的产生后可改善了小鼠的结肠炎严重程度,而通过三丁酸甘油酯增加盲肠丁酸后小鼠结肠炎的严重程度^[55]。在结直肠癌小鼠的食物中添加丁酸后,小鼠白色脂肪组织的葡萄糖耐受程度,血管内皮生长因子,IL-6 和 TNF- α 都有提高,反而加剧了脂肪组织的炎症状态^[56]。目前普遍认为代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)对宿主代谢和免疫的影响利大于弊,但在某些特定条件下 SCFAs 过量的产生也会对宿主产生危害^[57]。

4 影响产丁酸菌的中药

中药经口服后进入体内先与胃肠道接触,因此,中药与寄生于肠道黏膜上的微生物之间的相互作用是无可避免的环节。中药能够调节和影响肠道菌群结构及功能,同时肠道微生物也对中药进行代谢转化进而发挥疗效,两者之间具有密切的相关性^[58-59]。多糖作为中药含有的主要成分之一^[60],有

助于肠道内细菌的生长和增殖,尤其是产丁酸菌。研究发现,在结肠炎模型小鼠的饮食添加枸杞后,小鼠结肠的病理生物学评分及 IL-17 α 和转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 的 mRNA 表达降低,而免疫球蛋白 (Ig)A 和 MUC1 的含量增加,肠道菌群中的放线菌门、双歧杆菌属,和毛螺菌科、普氏栖粪杆菌等产丁酸盐菌以及粪便中的丁酸盐含量增加,同时产丁酸盐菌中合成丁酸的关键酶-丁酰辅酶 A 转移酶的表达增加了 6 倍,表明枸杞能够通过使肠道产丁酸盐菌增加,并上调丁酰辅酶 A 转移酶的表达进而增加粪便丁酸盐含量,进而减轻炎症,修复肠黏膜屏障,增强黏膜免疫^[61]。用莲子抗性淀粉喂养小鼠后,其肠道中的产丁酸菌数量增加,如双歧杆菌属、乳杆菌属、毛螺菌科、疣微菌科和梭菌属,而紫单胞菌科和理研菌科的数量则显著减少;同时莲子抗性淀粉能加强肠道细胞对钙、镁和铁的吸收,而这依赖于 SCFAs 的种类和浓度,特别是丁酸盐^[62]。食用抗性淀粉 2 型的志愿者粪便细菌结构出现变化,其中产丁酸菌——直肠真杆菌数量明显提高^[63]。研究发现,直肠真杆菌 (*E. rectal*) 是对抗性淀粉 3 型反应最为敏感的菌之一,其对抗性淀粉 3 的发酵利用率超过 95%^[64]。从茯苓中提取的一种不溶性多糖 (WIP),在给肥胖小鼠饲喂茯苓多糖后肝脏脂肪变性减轻,并且发现其盲肠中有两种产丁酸菌丰度上升,包括毛罗菌属和梭菌属。同时,肠道丁酸盐含量增加,肠道黏膜完整性得到改善。肠道菌群可能在 WIP 改善小鼠代谢时起到介导作用^[65]。由大黄、黄芩、黄连组成的泻心汤可通过增强 SCFAs 合成关键酶的 mRNA 水平和活性来增加肠道微生物群衍生的 SCFAs 产生能力,如醋酸激酶 (ACK),甲基丙二酰辅酶 A 脱羧酶 (MMD),乙酸辅酶 A 转移酶 (BUT) 和丁酸激酶 (BUK) 和降低能量代谢信号传导途径中的关键靶标的表达水平,进而明显纠正脂质代谢紊乱,减轻机体炎症,增强胰岛素敏感性,减少脂肪堆积,达到改善肥胖的作用^[66]。

中药中含有一些的其他有效成分对产丁酸菌也有一定的调节作用。如黄酮类化合物槲皮素能够减弱厚壁菌门/拟杆菌比率并抑制与饮食诱导的肥胖相关的细菌物种的生长,其中就包括产丁酸菌 *E. cylindroides*^[67]。中药提取物花青素属于糖苷衍生物,用花青素干预结肠癌模型小鼠后,其肠道中的致病菌数量减少,如 *Desulfovibriosp* 和 *E. spp* 等,而 *E. rectale*, *F. prausnitzii* 和 *Lactobacillus* 等益生菌显著增加。同时还发现花青素能够诱导 SFRP2 基因

启动子的去甲基化,使其在 mRNA 和蛋白质水平上的表达增加^[68]。黑枸杞中也能提取得到花青素(ACN),ACN 可被肠道菌群发酵生成乙酸、丙酸和丁酸等短链脂肪酸,有利于改善能量代谢,维持肠道稳态^[69]。然而,中药对产丁酸菌的影响并不仅仅是单向的。有研究发现,黄芩的干预使厚壁菌门的数量明显降低,其代谢产物丁酸的形也随减少,从而抑制细胞对食物能量的吸收^[70],中药复方柴胡龙骨牡蛎汤对厚壁菌门也可起到类似的调节作用^[71]。

5 总结与展望

丁酸通过给肠上皮细胞供能、影响肠黏膜屏障、调整肠道菌群结构、调节宿主免疫等生物功能对宿主的健康与疾病产生重要的影响,大部分的研究都证明了疾病状态下肠道产丁酸菌丰度的下降和丁酸含量的减少,逆转这两者的减少能对宿主的健康产生积极作用,但也不排除特定条件下丁酸加剧宿主的病理状态的可能性。所以说,丁酸对人体健康的影响没有绝对的“好”和“坏”,这跟一些肠道微生物类似,既对人体产生特定的益生作用,但也可能促进疾病的发生发展。虽然产丁酸菌的主要代谢产物是丁酸,但其他代谢产物对人体作用的研究则相对不足。因此,笔者认为维持丁酸的含量和产丁酸菌的比例及数量在正常情况下的动态平衡是发挥这两者最大益生作用的基本原则,而且这种平衡可能具有个体差异。这种平衡和个体化理念与中医的阴阳平衡理论和辨证论治原则不谋而合。中医药对肠道菌群的调节具有独特的优势,中药有效成分广泛且不产生耐药。中药进入肠道后可发挥“益生元”作用,富集有益的产丁酸菌,且中药多糖能够作为代谢原料被产丁酸菌发酵产生丁酸。目前对产丁酸菌及丁酸的中药干预研究多集中于中药单体,且研究范围和深度还远远不足,中医理论指导下的中药复方研究报道也较为匮乏。进一步深入研究产丁酸菌及丁酸对肠道微生态的影响,以及中药对产丁酸菌的干预作用及其分子机制具有重要意义。科学运用中医药对肠道微生态的调节作用,如将具有明确益生作用的肠道菌群与中药成分进行合理搭配或使用中药对肠道菌群进行靶向干预,或许是防治疾病和研发药物的新研究思路。

[参考文献]

[1] CANI P D, VAN HUL M, LEFORT C, et al. Microbial regulation of organismal energy homeostasis[J]. *Nature Metabolism*, 2019, 1 (1): 34-46.

[2] 王爱华. 丁酸钠的生理功能及其在畜禽生产中的应用[J]. *中国饲料*, 2014, 24: 23-26.

[3] 欧则民, 吉燕华, 孙青云, 等. 超高效合相色谱法检测短链脂肪酸的研究展望[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (10): 205-213.

[4] 于卓腾, 杭苏琴, 姚文, 等. 肠道产丁酸细菌及其丁酸产生机制的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14 (25): 2531-2534.

[5] 董锦忠, 宋吉宁, 刘浩明. 老年非小细胞肺癌患者和肠道产丁酸菌的相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23 (11): 1974-1977.

[6] PETRA L, HOLD G L, FLINT H J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12 (10): 661-672.

[7] FU X, LIU Z, ZHU C, et al. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59 (sup1): S130-S152.

[8] BENEVIDES L, BURMAN S, MARTIN R, et al. New Insights into the diversity of the genus faecalibacterium [J]. *Front Microbiol*, 2017, doi: 10.3389/fmicb.2017.01790.

[9] LI H, GONG Y, XIE Y, et al. *Clostridium butyricum* protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and regulating microflora in a murine model of dextran sodium sulfate-induced colitis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53 (9): 1031-1042.

[10] WANG Y, GU Y, FANG K, et al. *Lactobacillus acidophilus* and *Clostridium butyricum* ameliorate colitis in murine by strengthening the gut barrier function and decreasing inflammatory factors [J]. *Benef Microbes*, 2018, 9(5): 775-787.

[11] 赵怀宝, 任玉龙. 结肠微生物菌群代谢产物的研究进展[J]. *饲料研究*, 2019, 42(5): 93-97.

[12] 缪丽燕, 丁肖梁. 肠道菌群与精准药物治疗[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(5): 474-478.

[13] VINOLO M A R, RODRIGUES H G, HATANAKA E, et al. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22 (9): 849-855.

[14] 芦娜, 王恬, 钟翔. 不同的丁酸产品在猪禽生产中的应用研究进展[J]. *动物营养学报*, 2015, 27 (2): 359-368.

[15] DONG L, ZHONG X, HE J, et al. Supplementation of tributyrin improves the growth and intestinal digestive and barrier functions in intrauterine growth-restricted piglets[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35 (2): 399-407.

[16] LIU H, WANG J, HE T, et al. Butyrate: a double-edged

- sword for health? [J]. *Adv Nutr*, 2018, 9 (1) :21-29.
- [17] CANTAREL B L, LOMBARD V, HENRISSAT B. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome[J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6) :e28742.
- [18] 刘松珍,张雁,张名位,等. 肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展[J]. *广东农业科学*, 2013, 40 (11) :99-103.
- [19] WHITT J, WOO V, LEE P, et al. Disruption of Epithelial HDAC3 in intestine prevents diet-induced obesity in mice[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (2) :501-513.
- [20] 袁榴翼,李小锦,尹清晟,等. 中药干预肠道菌群改善肠黏膜屏障功能的研究进展[J]. *中草药*, 2018, 49 (8) :1932-1938.
- [21] 邓昌玉,张乐,蓝程,等. 肠黏膜生物屏障与肠易激综合征的治疗[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12 (16) :2473-2475.
- [22] 陈润泽,李鹏飞,胡雨奇,等. 肠道菌群在中药代谢中的作用[J]. *中国微生物学杂志*, 2018, 30 (8) :128-131.
- [23] LUYING P, LI Z R, GREEN R S, et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers [J]. *J Nutr*, 2009, 139(9) :1619.
- [24] MIAO W, WU X, WANG K, et al. Sodium butyrate promotes reassembly of tight junctions in Caco-2 monolayers involving inhibition of MLCK/MLC2 pathway and phosphorylation of PKC β 2[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (10) :1696.
- [25] HATAYAMA H, IWASHITA J, KUWAJIMA A, et al. The short chain fatty acid, butyrate, stimulates MUC2 mucin production in the human colon cancer cell line, LS174T[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 356 (3) :599-603.
- [26] FENG W, WU Y, CHEN G, et al. Sodium butyrate attenuates diarrhea in weaned piglets and promotes tight junction protein expression in colon in a GPR109A-dependent manner[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47 (4) :1617-1629.
- [27] ZHENG L, KELLY C J, BATTISTA K D, et al. Microbial-derived butyrate promotes epithelial barrier function through IL-10 receptor-dependent repression of Claudin-2[J]. *J Immunol*, 2017, 199 (8) :2976-2984.
- [28] LEE J, JANG Y S, HAN M J, et al. Deciphering *Clostridium tyrobutyricum* metabolism based on the whole-genome sequence and proteome analyses [J]. *MBio*, 2016, 7(3) :e00743-e00716.
- [29] FENG Y, WANG Y, WANG P, et al. Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49 (1) :190-205.
- [30] FACHI J L, FELIPE J S, PRAL L P, et al. Butyrate protects mice from clostridium difficile-induced colitis through an HIF-1-dependent mechanism [J]. *Cell Rep*, 2019, 27 (3) :750-761.
- [31] YE J, LV L, WU W, et al. Butyrate protects mice against methionine-choline-deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by improving gut barrier function, attenuating inflammation and reducing endotoxin levels [J]. *Front Microbiol*, 2018, doi: 10. 3389/fmicb. 2018. 01967.
- [32] BYNDLOSS M X, OLSAN E E, RIVERA-CHAVEZ F, et al. Microbiota-activated PPAR-gamma signaling inhibits dysbiotic enterobacteriaceae expansion [J]. *Science*, 2017, 357 (6351) :570-575.
- [33] 刘锐钢,肖英平,陈安国. 丁酸盐的生物学功能和机制及其在动物生产中的应用[J]. *动物营养学报*, 2013, 25 (6) :1180-1188.
- [34] HOSSAIN M M, BEGUM M, KIM I H. Effect of *Bacillus subtilis*, *Clostridium butyricum* and *Lactobacillus acidophilus* endospores on growth performance, nutrient digestibility, meat quality, relative organ weight, microbial shedding and excreta noxious gas emission in broilers[J]. *Vet Med*, 2015, 60 (2) :77-86.
- [35] 韩金凤,彭豫东,贺建华,等. 丁酸梭菌对家禽肠道屏障功能的影响[J]. *广东饲料*, 2017, 26 (4) :28-29.
- [36] SILK D B, DAVIS A, VULEVIC J, et al. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29 (5) :508-518.
- [37] ZUMBRUN S D, MELTON-CELSA A R, SMITH M A, et al. Dietary choice affects Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O157: H7 colonization and disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 (23) :E2126-E2133.
- [38] GONCALVES P, ARAUJO J R, DI SANTO J P. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(3) :558-572.
- [39] DEGRUTTOLA A K, LOW D, MIZOGUCHI A, et al. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22 (5) :1137-1150.

- [40] KOSTIC A D, XAVIER R J, GEVERS D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146 (6):1489-1499.
- [41] PARK J, KIM M, KANG S G, et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway [J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8 (1):80-93.
- [42] ZHANG M, ZHOU Q, DORFMAN R G, et al. Butyrate inhibits interleukin-17 and generates Tregs to ameliorate colorectal colitis in rats[J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16 (1):84.
- [43] KIM M, QIE Y, PARK J, et al. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 20 (2):202-214.
- [44] 王柳懿,李海花,李玉鹏,等. 丁酸梭菌对仔猪回肠免疫信号通路相关蛋白和血清细胞因子的影响[J]. *中国畜牧杂志*, 2017, 53 (8):84-88.
- [45] 冉舒文,慕春龙,朱伟云. 丁酸抑制溃疡性结肠炎分子机制的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26 (14):856-861.
- [46] AGUILAR E C, LEONEL A J, TEIXEIRA L G, et al. Butyrate impairs atherogenesis by reducing plaque inflammation and vulnerability and decreasing NFkappaB activation [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24 (6):606-613.
- [47] VERMA M S, FINK M J, SALMON G L, et al. A common mechanism links activities of butyrate in the colon[J]. *ACS Chem Biol*, 2018, 13 (5):1291-1298.
- [48] SCHULTHESS J, PANDEY S, CAPITANI M, et al. The short chain fatty acid butyrate imprints an antimicrobial program in macrophages [J]. *Immunity*, 2019, 50 (2):432-445.
- [49] FURUSAWA Y, OBATA Y, FUKUDA S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells [J]. *Nature*, 2013, 504(7480):446-450.
- [50] ZENG X, GAO X, PENG Y, et al. Higher risk of stroke is correlated with increased opportunistic pathogen load and reduced levels of butyrate-producing bacteria in the gut [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9:4.
- [51] YANG T, MAGEE K L, COLON-PEREZ L M, et al. Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 226 (2):e13256.
- [52] QI Y F, SUN J N, REN L F, et al. Intestinal microbiota is altered in patients with gastric cancer from shanxi province, China [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64 (5):1193-1203.
- [53] WHITT J, WOO V, LEE P, et al. Disruption of epithelial HDAC3 in intestine prevents diet-induced obesity in mice [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (2):501-513.
- [54] SUN B, JIA Y, HONG J, et al. Sodium Butyrate ameliorates high-fat-diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through peroxisome proliferator-activated receptor alpha-mediated activation of beta oxidation and suppression of inflammation [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66 (29):7633-7642.
- [55] SINGH V, YEOH B S, WALKER R E, et al. Microbiota fermentation-NLRP3 axis shapes the impact of dietary fibres on intestinal inflammation [J]. *Gut*, 2019, doi: 10.1136/gutjnl-2018-316250.
- [56] BIONDO L A, TEIXEIRA A A S, SILVEIRA L S, et al. Tributyrin in inflammation: does white adipose tissue affect colorectal cancer? [J]. *Nutrients*, 2019, doi: 10.3390/nu11010110.
- [57] SERINO M. SCFAs-the thin microbial metabolic line between good and bad [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15 (6):318-319.
- [58] 杜珊,周月,陈斌. 中医药与肠道微生态相关性研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (18):182-188.
- [59] 杨淑婷,陈思颖,孙慧园,等. 大鼠肠道菌群对荳蔻花有效组分代谢转化的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (14):142-149.
- [60] 辜沅,舒青龙. 多糖利用位点研究进展及其在中药药理研究中的应用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (16):193-200.
- [61] KANG Y, YANG G, ZHANG S, et al. Goji berry modulates gut microbiota and alleviates colitis in IL-10-deficient mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62 (22):e1800535.
- [62] ZENG H, HUANG C, LIN S, et al. Lotus seed resistant starch regulates gut microbiota and increases short-chain fatty acids production and mineral absorption in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65 (42):9217-9225.
- [63] MARTINEZ I, KIM J, DUFFY P R, et al. Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal microbiota in human subjects [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (11):e15046.
- [64] WALKER A W, INCE J, DUNCAN S H, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota [J]. *ISME J*, 2011, 5 (2):220-230.
- [65] SUN S S, WANG K, MA K, et al. An insoluble

- polysaccharide from the sclerotium of *Poria cocos* improves hyperglycemia, hyperlipidemia and hepatic steatosis in ob/ob mice via modulation of gut microbiota [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17 (1): 3-14.
- [66] XIAO S, ZHANG Z, CHEN M, et al. Xiexin Tang ameliorates dyslipidemia in high-fat diet-induced obese rats via elevating gut microbiota-derived short chain fatty acids production and adjusting energy metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241: 112032.
- [67] ETXEBERRIA U, ARIAS N, BOQUE N, et al. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26 (6): 651-660.
- [68] CHEN L, JIANG B, ZHONG C, et al. Chemoprevention of colorectal cancer by black raspberry anthocyanins involved the modulation of gut microbiota and SFRP2 demethylation [J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39 (3): 471-481.
- [69] YAN Y M, PENG Y J, TANG J L, et al. Effects of anthocyanins from the fruit of *Lycium ruthenicum* Murray on intestinal microbiota [J]. *J Funct Foods*, 2018, 48: 533-541.
- [70] 刘洪毓, 张亚男, 李自辉, 等. 基于“入腹知性”理论的黄芩干预大鼠肠道菌群多样性的探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (18): 167-173.
- [71] 李自辉, 庞牧, 林佩琦, 等. 基于 16S rRNA 技术分析柴胡龙骨牡蛎汤对精神分裂症大鼠肠道菌群多样性的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (13): 1-8.

[责任编辑 周冰冰]